

**Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung
eines bekannten Mykostatikums kombiniert mit
einem Antibiotikum**

von
Brigitte Rohde geb. Schaudig
aus
Erlangen

1973 № 12 5

Aus der Anatomie
der Universität Erlangen-Nürnberg.
Herausgegeben von Dr. E. Lohmeyer.

Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung
eines bekannten Mykostatikums kombiniert mit
einem Antibiotikum.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Augenklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. E. Schreck

Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung eines bekannten Mykostatikums kombiniert mit einem Antibiotikum

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg



vorgelegt
von
Brigitte Rohde geb. Schaudig
aus
Erlangen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. H. Pauly
Referent: Priv.Do. Dr. E. Genée
Korreferent: Prof. Dr. E. Schreck

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Februar 1973

Meinen lieben Eltern

1900

Meinen lieben Eltern

gewidmet

Meinen lieben Eltern

gewidmet

GLIEDERUNG

	Seite
A Einleitung und Fragestellung	1
1. Erhebliche Zunahme der Pilzinfektionen nach Einführung der Antibiotika	1
2. Patient, der eine Pilzinfektion hatte, wurde in der Klinik behandelt	1
B Ein Fall der Pilzinfektion der Hornhaut	2
1. Anamnese	2
2. Befund	2
3. Therapie	3
4. Verlauf	3
C Literatur	6
1. Pathogenität der Pilze	6
2. Zunahme der Pilzinfektion	6
3. Behandlung der Pilzinfektion	7
D Experimentelles Vorgehen im Tierversuch	12
1. Beschaffung verschiedener Pilzstämm Aspergillus niger Candida albicans	12
2. Vermehrung auf Kulturen	12
3. Die Versuchstiere	15
4. Überimpfung der Pilze auf die Hornhaut	15
E Ergebnisse der in vivo-Versuche	17
F In vitro-Versuche	41
G Diskussion	44
H Zusammenfassung	46
. Literaturverzeichnis	47

A Einleitung und Fragestellung

1. Erhebliche Zunahme der Pilzinfektionen nach Einführung der Antibiotika

In den letzten Jahren traten Infektionen mit Pilzen immer häufiger auf. Die Zahl der jährlichen Todesfälle wird auf 2 000 geschätzt, die Zahl der Neuinfektionen auf ca. 2 Millionen (WEGEMANN). Dies wird auf die breite Anwendung der Antibiotika, die Wirkung der Corticosteroide und der Zytostatika zurückgeführt.

Mykosen können auch von Mensch zu Mensch oder vom Tier auf den Menschen übertragen werden, manchmal auch durch Gegenstände, an denen Pilzsporen haften.

Die pharmazeutische Industrie hat dieser Entwicklung Rechnung getragen und mehrere Mittel mit mykostatistischer Wirkung in den Handel gebracht. Eines der ersten Mykostatika ist das Nystatin (Moronal^R). Die Isolierung erfolgte aus dem Aktinomyceten *Streptomyces noursei*. Ein anderes Mykostatikum ist das Amphoterizin B, gewonnen aus Kulturfiltraten des *Streptomyces nodus*. Ein Stoffwechselprodukt verschiedener Penicillinarten ist das Griseofulvin^R. Pimaracin (Pimafucin^R) wurde aus *Streptomyces natulensis* isoliert.

2. Patient, der eine Pilzinfektion hatte, wurde in der Klinik behandelt

In der Universitäts-Augenklinik Erlangen konnte ein Patient im Februar 1970 mit einem neuen Präparat, in dem Pimaracin und Chloramphenicol kombiniert sind, mit Erfolg behandelt werden. Im Tierversuch sollte nun die antimykotische Wirkung dieses Präparates nachgewiesen werden.

B Ein Fall von Pilzinfektion der Hornhaut

1. Anamnese

Laut Krankenblatt handelt es sich um den 31jährigen Günter Sch., der am 6.2.1970 zur stationären Aufnahme in die Universitäts-Augenklinik gelangte.

Zur Allgemeinanamnese befragt, gab Herr Sch. an, daß er als Kind Scharlach und Diphtherie gehabt habe, später habe er Magengeschwüre gehabt.

Zur ophthalmologischen Anamnese berichtete Herr Sch., daß er sich als Junge rechts eine Kalkverätzung zugezogen hatte. Seit Juli 1968 steht er in fortwährender augenärztlicher Behandlung. Damals fand sich ein oberflächlicher Herpes corneae links, der sehr langsam innerhalb eines Vierteljahres erst abheilte.

Im Januar 1970 trat ein Rezidiv auf mit einem schweren zentralen Ulcus. Deshalb erfolgte Einweisung in die Universitäts-Augenklinik.

2. Befund

Bei der ophthalmologischen Untersuchung fand sich rechts nach Korrektur eines leichten myopischen Astigmatismus ein Visus von 5/5; links Wahrnehmung von Handbewegung bei intakter Projektion.

Rechtes Auge: In allen seinen Abschnitten regelrecht.

Linkes Auge: Die Konjunktiva wies eine gemischte Injektion auf. Im Zentrum der Hornhaut fand sich eine grobe grauweiße Trübung, die sämtliche Hornhautschichten betraf. Vom Limbus her fand sich zirkulär meist tiefe Vas-

kularisation bis in die Trübungszone hinein. Ein mit Fluoreszein anfärbbarer Hornhautdefekt bestand nicht.

Die Vorderkammer war normal tief. Die Iris wies eine Hyperämie auf, die tieferen Abschnitte waren nicht beurteilbar.

Die Hornhautsensibilität auf Berührungsreize war jederseits intakt.

Die Tränenwege waren jederseits flott spülbar; ein Abstrich aus dem Bindehautsack - gefärbt nach GRAM - wies keine pathogenen Erreger auf.

3. Therapie

Aus dem klinischen Bild und später aus dem histologischen Befund einer Probeexcision aus der Hornhaut wurde die Diagnose: mykotische Hornhautentzündung gestellt. Die Behandlung erfolgte durch Mydriatika, physikalisch und durch Pimophtalgabe zweistündlich.

4. Verlauf

Bei der Entlassung am 26.2.1970 betrug der Visus rechts mit Korrektur 5/5 wie bei der Aufnahme, links 1/35. Das rechte Auge war in allen Abschnitten unverändert, das linke Auge wies eine reizlose Bindehaut auf. Im Hornhautzentrum zeigte sich eine ziemlich dichte, alle Hornhautschichten betreffende, vaskularisierte Hornhautnarbe.

Bei weiteren Kontrollen am 5.6.1970 und 7.7.1970 war der Befund praktisch unverändert. Die Durchführung einer Keratoplastik wurde vorgesehen.

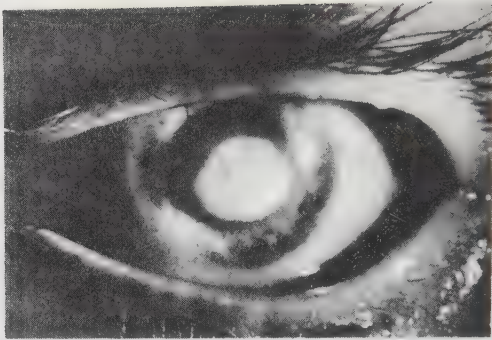


Abb. 1: Pat. Günter Sch., linkes Auge, 6.2.1970
Am Tag der Klinikaufnahme wies die Hornhaut
ein dichtes Infiltrat im Zentrum auf.

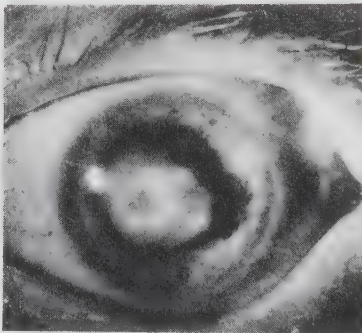


Abb. 2: Pat. Günter Sch., linkes Auge, 26.2.1970
Nach 20 Tagen bestand noch immer ein deutliches
zentrales Infiltrat, jedoch war die Trübung
wesentlich geringer.

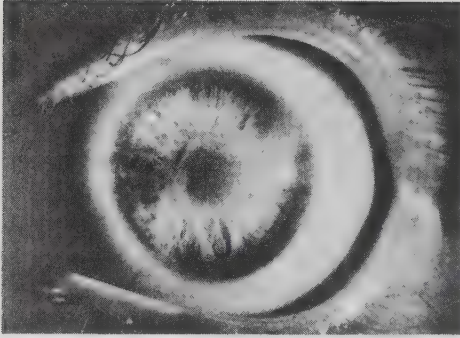


Abb. 3: Pat. Günter Sch., linkes Auge, 5.6.1970
Ca. 4 Monate nach Klinikaufnahme war die
zentrale Trübung fast verschwunden. Vom
Limbus ausgehend begann die Vaskularisation
der Hornhautnarbe.

C Literatur

1. Pathogenität der Pilze

Da sich in den letzten Jahren candidabedingte krankhafte Veränderungen - man macht dafür die weitverbreitete Anwendung von Antibiotika verantwortlich - häuften, ist der Hefestamm klinisch und experimentell von Bedeutung. Die vielfältige klinische Symptomatik reicht von banal erscheinenden Infektionen, wie dem Mundsoor beim Kleinkind und Erwachsenen über die candida-bedingten intertriginösen Ekzeme, Candidafluor, Candidakolpitis, -vaginitis, bzw. -balanitis, Paronychie, Onychomykose, Interdigitalmykose bis zum generalisierten Befall der Haut und Schleimhaut und zur Organmykose einschließlich der Candidasepsis (ROHDE und WEGERBIEHL).

Aspergillosen kommen hauptsächlich in der Lunge vor, bei Sputen von Asthmakranken, chronischen Bronchitiden, Tuberkulose und Krebs. Bei Asthma spielen sie eine Rolle als Allergene (VANBRENSSEKEM).

Bei durch Fremdkörper verursachten Traumen sind viele Fälle mit nachfolgenden okulären Aspergillosen bekannt (SAUBERMANN und SCHOLLER).

2. Zunahme der Pilzinfektion

Für die Zunahme der Pilzerkrankungen in den letzten zwei Jahrzehnten hat man in erster Linie die Antibiotika verantwortlich gemacht. Dies geschah unter dem Eindruck schwerer Pilzinfektionen wie Lungenmykosen und Pilz-

pyämien, wobei insbesondere ein gehäuftes Auftreten von Candidamykosen nach Tetracyclinbehandlung beobachtet wurde. Es war jedoch bisher nicht möglich, die Zusammenhänge eindeutig zu klären. Diskutiert wurden in erster Linie drei Faktoren, welche man alle experimentell zu belegen suchte.

1. Durch Störung des bakteriellen Gleichgewichtes sollte es zu einer 'biologischen Lücke' oder zu einem 'Hineinwuchern der Hefen bzw. Pilze in ein Vakuum' (BENEDEK) kommen, da Antibiotika die bakteriellen Antagonisten der Pilze, wie z.B. *Escherichia coli*, nicht aber die Pilze selbst angreifen.
2. Der durch die Zerstörung der normalen Coli-Flora des Darmes entstehende Vitaminmangel bedinge durch eine Resistenzminderung der Gewebe ein stärkeres Pilzwachstum.
3. Manche Antibiotika hätten eine direkte wachstumstimulierende Wirkung auf Pilze, so besonders die Tetracycline auf *Candida albicans* (JOHNSON, McCOVERN, HOFFMANN).

3. Behandlung der Pilzinfektion

Die Punkte 1 und 2 konnten nicht befriedigend experimentell bestätigt werden. Ein wachstumstimulierender Effekt einiger Antibiotika ist jedoch verschiedentlich beobachtet worden (MEYER-ROHN und LANGE BROCKS; RAAB).

Anders liegen die Dinge bei Cortison und dessen Derivaten. Nicht bekannt ist hier ein wachstumsanregender Effekt auf die Pilze, die Pilzinfektion wird durch die Hemmung der Abwehrmöglichkeit begünstigt (BOEKE). Dies läßt sich gerade an der Hornhaut gut demonstrieren (HOFFMANN und SCHMITZ). Wichtig ist hierbei Art und Schwere des Verlaufs.

Eine Keratomykose kann man nach Epithel- und Parenchymverletzungen der Hornhaut mit einer Reihe von Pilzen auch ohne lokale Corticoidbehandlung erzeugen. Das Gewebe beherrscht jedoch meist die Infektion und die Entzündung bleibt oberflächlich. Unter Cortison breiten sich die Pilze ungehemmt in die Tiefe aus. Es ist aber auch denkbar, daß Corticosteroide gerade am Auge nicht nur die Qualität sondern auch die Quantität von Mykosen beeinflussen, also für das häufigere Auftreten von primären Pilzinfektionen verantwortlich sind, da kleine, in die Hornhaut oder den Glaskörper gelangte Pilzmengen, die unter normalen Bedingungen inaktiviert würden, sich jetzt leichter entwickeln können. So werden auch Pilze, die bisher nicht als Pathogen bekannt waren, selbst nach geringfügigen Traumen unter dieser 'Mesenchymnarkose' zu gefährlichen Erregern (HOFFMANN).

Zur Behandlung stehen mehrere fungistatische bzw. fungizide Arzneimittel zur Verfügung:

Moronal^R ist optisch aktiv und enthält wahrscheinlich einen glykosidisch gebundenen Aminosucker. Die Wasserlöslichkeit ist sehr gering, gut löslich ist es in Propylenglykol. Es wird durch Eisessig und Gallensalze inaktiviert. Sehr gut wirksam ist es gegen Dermatophyten und Hefestämme, Trichophyten, Mikrosporen u.ä.

Als Beispiel möge der Fall einer Hornhautverletzung dienen, die durch Dreschen entstand und zu einem großen Ulcus serpens führte. Kulturen daraus zeigten, daß es sich um einen Pilz, nämlich *Aspergillus fumigatus* handelte. Die Wirkung von Phenylmercuriborat und Gentianaviolett war nur vorübergehend, erst das fungistatische Antibiotikum Nystatin brachte den Prozeß zum Stillstand und die Abheilung in Gang. Die Behandlung mit Nystatin erfolgte nach der Prüfung der fungistatischen in vitro-Wirksamkeit gegen den isolierten Pilz. Spätere in vivo-Versuche zeigten, daß das Mittel gegen den gleichen Pilz wirksam war (SAUBERMANN und SCHOLLER).

Das Wirkungsspektrum von Amphotericin B^R erstreckt sich vor allem auf Hefen und hefeartige Pilze, Dermatophyten und Schlauchpilze. Die Wirkung ist fungistatisch, es muß intravenös mit einer Dauerinfusion zugeführt werden, da es nach oraler Zufuhr nicht wirksam ist. Bei intravenöser Gabe ist mit einer Schädigung der Nierenfunktion zu rechnen. Die Blutwerte für Harnstoff und Reststickstoff sind dann erhöht. Allergische Nebenwirkungen sind ebenfalls bekannt (KUSCHINSKY).

Griseofulvin^R kann bei Mikrosporie, Trichophytie und Epidermophytie eingesetzt werden. Es ist unwirksam gegen *Candida albicans*, *Pityriasis versicolor*, *Erythrasma*, Actinomyceten und Bakterien (KUSCHINSKY).

Nach Tagesdosen von 2 g ist in einigen Fällen Verwirrtheit beobachtet worden. Die Substanz hemmt die Zellteilung in der Metaphase, hat also colchicinähnliche Wirkung.

Polycid^R hat verschiedene Komponenten: Chlorimidazol-HCl, Tyrothricin, Tetracyclin-HCl, Hydrocortison.

Diese drei Wirkstoffgruppen ermöglichen eine kausale Therapie von Dermatosen mykotischer, bakterieller, entzündlicher und allergischer Genese. Die antibakteriellen und mykotischen Komponenten schalten die möglichen Gefahren der lokalen Corticosteroid-Anwendung aus.

Der antimykotische Wirkstoff ist chemisch ein l-p-Chlorbenzyl-2-methyl-benzimidazol-HCl. Er ist gegen Sproßpilze, Strahlenpilze und vor allem gegen Fadenpilze fungistatisch wirksam. Der fungizide Effekt ist durch verschiedene Konzentrationen bei den einzelnen Stämmen erreichbar. Die Aktivität ist außerdem zumeist eine Funktion zwischen Proliferationsgeschwindigkeit und Dosis. Auf ruhende Candida-Zellen ist keine fungizide Wirkung nachweisbar (HERRLING, SOUS, KRÜPE, OSTERLOH, MÜCKTER).

Erwähnt sei noch, daß Tyrothricin ein Lokalantibioticum ist, das der Wirkungsbreite des Penicillins entspricht. Dieses Mittel wird durch den bakteriostatischen Effekt von Tetracyclin verstärkt.

Hydrocortison wirkt entzündungshemmend, antiallergisch, antipruriginös und antiproliferativ. Die Indikation von Polycid N erstreckt sich vor allem auf mykotische Ekzeme, oberflächliche Trichophytie, Interdigitalmykosen, bakterielle Ekzeme, endogene Ekzeme, Pyodermien, Photodermatitis u.a.m. Das Mittel sollte jedoch an Schleimhäuten, also im Bereich des Auges, intranasal und intravaginal nicht angewendet werden.

Ein anderes Präparat wird ebenfalls zur Anwendung am Auge nicht empfohlen, da bei Einbringen ins Auge eine Entzündung der Konjunktiva auftreten kann. Es handelt sich um das Exomycol. Die Reinsubstanz ist Phenylhydrargi boras,

es wirkt gegen Dermatophyten, Schimmelpilze und Hefen. Es ist als Tinktur, Gel, Tablette verabreichbar (BANGERT und Mitarbeiter).

Die antimykotische Wirkung von Pimaracin richtet sich gegen Hefen, Dermatophyten, Schimmelpilze, sowie gegen Trichomonaden. Chemisch gesehen ist es ein Polyengerüst mit vier konjugierten Doppelbindungen. Für medizinische Zwecke eignet sich Pimaracin nur zur lokalen Anwendung, da es bei peroralen Gaben nicht in aktiver Form resorbiert wird. In der Dermatologie, Gynäkologie, Pädiatrie, Urologie, Inneren Medizin und Ophthalmologie kommt es zur klinischen Anwendung (RAAB).

D Experimentelles Vorgehen im Tierversuch

1. Beschaffung verschiedener Pilzstämme

Aspergillus niger

Candida albicans

Für den Tierversuch verwendeten wir einen *Aspergillus niger*-Stamm von der Firma Thomae.

Einen *Candida albicans*-Stamm erhielten wir von der Universitäts-Frauenklinik Erlangen. Der Pilz wurde durch einen Abstrich aus der Vagina gewonnen.

2. Vermehrung auf Kulturen

Beide Pilzarten wurden auf einem Nährboden nach Sabourand ausgestrichen, der folgende Zusammensetzung aufweist:

Agar Agar	20 g
Pepton	10 g
Maltose	<u>40 g</u>

ad 1 000 ml mit reinem nichtdestilliertem H₂O;

pH 5,5.

Aspergillus niger gehört zu der weit verbreiteten Gattung der Ascomyceten. Die Fruchthyphenenden schwellen kolbenförmig an. Sie tragen strahlig angeordnete Sterigmen mit Ketten von Konidiosporen, die durch Abschnürung entstehen und der ungeschlechtlichen Fortpflanzung dienen. *Aspergillus niger* wächst als Saprophyt auf organischen Stoffen.

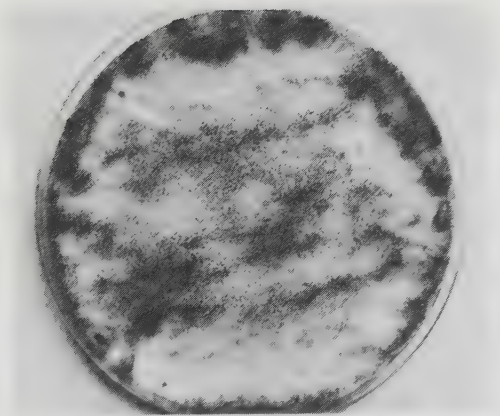


Abb. 4: Kultur des *Aspergillus niger*. Auf dem Photo erkennt man, daß *Aspergillus niger* wie ein Rasen wächst, das Mycel dringt außerdem tief in den Agar ein. Deutlich zu sehen sind auch die schwarzen Köpfe.

Candida albicans gehört zu der Gruppe der weit verbreiteten saprophytären und parasitären Sproßpilze auf Haut und Schleimhaut von Mensch und Tier. *Candida albicans* bildet im Gegensatz zu den echten Hefepilzen keine Askosporen. Morphologisch kommt der Pilz als etwa 5 u große, runde bis eiförmige, doppelt konturierte Sproßzelle vor, oder daneben als gewundenes, septiertes, ebenfalls doppelt konteniertes Mycel.

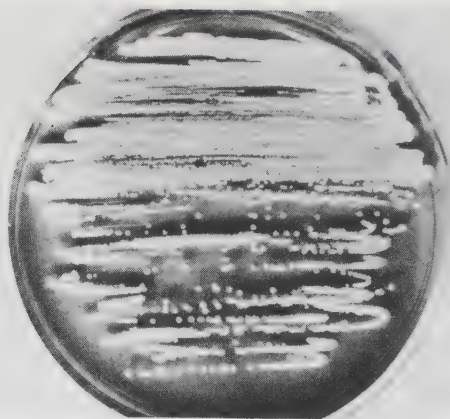


Abb. 5: Kultur der *Candida albicans*: *Candida albicans* wächst mehr einzeln, die Kolonien sind an manchen Stellen, an denen weniger Material aufgetragen war, sehr gut als kleine runde Kugeln zu erkennen.

Im Brutschrank waren beide Stämme nach wenigen Tagen gut gewachsen.

Zur Prüfung der Pathogenität nahmen wir einen gesunden, erwachsenen Hasen von 1 400 g. Ihm spritzten wir 0,1 mg der *Candida albicans* Kultur - in 10 ml steriler Ringerlösung aufgeschwemmt - in eine Ohrvene. Das Tier war bereits wenige Stunden später matt, wurde zusehens unruhig und starb nach 48 Stunden unter den Zeichen einer *Candida*-Sepsis.

3. Die Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten ausgewachsene Hasen von 1 und 2 Jahren. Das Gewicht schwankte zwischen 2 und 3 Pfund.

4. Überimpfung der Pilze auf die Hornhaut

Die Überimpfung der Pilze erfolgte auf verschiedene Weise: Ca. 10 mg der *Aspergillus niger*-Kultur wurde in einem Erlmeyer-Kolben in 10 ml steriler Ringerlösung aufgeschwemmt. Zur besseren Durchmischung wurden einige sterile Glasperlen zugegeben. Durch längeres Schütteln (ca. 10 Minuten) erreichten wir eine gleichmäßige Verteilung der dunklen Blastosporen in der Lösung.

Die lokale Anästhesie erfolgte mit einer 10 %igen Cocainlösung, in beide Augen der Hasen eingetropft. Zur Ruhigstellung diente ein Operationstisch für Tiere, auf dem sie in Rückenlage fixiert wurden. Der Kopf konnte zusätzlich festgestellt werden.

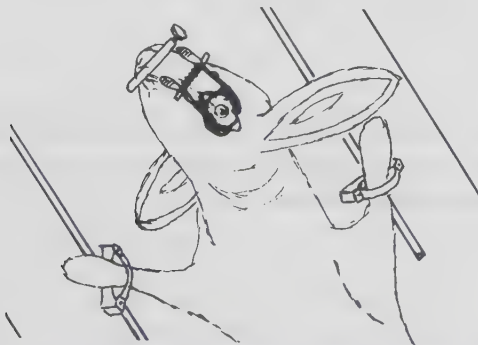


Abb. 6: Das Tier wurde auf dem Rücken liegend an den vier Pfoten festgeschnallt. Ein für den Kopf des Hasen konstruierter Metallhalter, der beweglich war und arretiert werden konnte, diente zur Ruhigstellung des Kopfes. Das Auge wurde mittels eines Sperrers offen gehalten.

Insgesamt 9 Hasen erhielten 0,2 ml der Lösung mit *Aspergillus niger*-Stamm in die Cornea injiziert, retrobulbär dann noch 40 mg Urbason in 1 ml destilliertem Wasser gelöst, um die Abwehrkräfte seitens der Gewebe gegen den Pilz herabzusetzen.

Für den Versuch mit *Candida albicans* wurde in die Augen von 4 Versuchstieren wieder 10 %ige Cocainlösung getropft. Die Tiere wurden wie oben beschrieben wieder ruhig gestellt. Sodann wurden mit einem kleinen Skalpell ca. 5-7 waagrechte Linien und senkrecht dazu ebenfalls einige Geraden gezogen und zwar so tief, daß die Descement'sche Membran erreicht wurde.

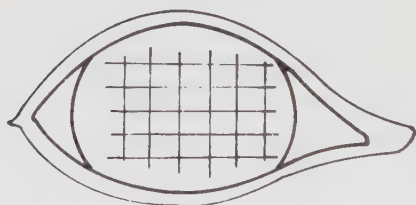


Abb. 7: Die Hornhaut wurde mit einem Skalpell eingeritzt, so daß 5-7 parallele Linien senkrecht auf den waagrechten stehen.

Auf jede so skarifizierte Hornhaut wurde sofort mit einem sterilen Schaber eine maiskorngroße Pilzkultur aufgetragen und in die Hornhaut eingerieben.

E Ergebnisse der in vivo-Versuche

Beide Überimpfmethoden zeigten nach 1-2 Tagen den gewünschten Effekt, die Augen waren infiziert, das Infiltrat nahm ständig zu.

Nach 3 Tagen begann die Behandlung:

4-5mal am Tage wurde in den Bindehautsack des einen Auges die Salbe, in den des anderen Auges zur Kontrolle nur die Salbengrundlage gegeben.

Das Einstreichen mußte sehr sorgfältig geschehen, da die Hasen versuchten, durch Reiben die Salbe wieder herauszubekommen.

Zur Unterscheidung wurden die Hasen der Aspergillus-Serie mit Zahlen versehen, die Hasen der Candida albicans-Serie mit großen Buchstaben des Alphabetes.

Während alle Tiere aus der Serie "Aspergillus niger" den Versuch überlebten, starben 2 Tiere der "Candida albicans" Serie an der Virulenz der Pilzinfektion der Augen. Von den beiden Tieren starb das eine am 5., das andere am 6. Tage nach der Pilzüberimpfung.

Verlauf bei Hase Nr. 3 der Aspergillus-niger-Serie:

Am 13.5.1970 wurden nach lokaler Anaesthesie in jede Cornea des Hasen 0,2 ml der Lösung mit Aspergillus-niger gespritzt; zur Herabsetzung der Abwehrkräfte des Auges wurden noch jeweils 40 mg Urbason solubile^R retrobulbär gegeben.

Rechtes Auge:

Am nächsten Tag hielt der Hase das Auge geschlossen. Etwas weißliches Sekret war in der Lidspalte sichtbar. Öffnete man das Auge gewaltsam, so wurden punktartige weißliche Verdickungen sichtbar.

Am 3. Tage nach der Infektion der Hornhaut hatte die Sekretion stark zugenommen, die Lider waren miteinander verklebt. Öffnete man das Auge nach Entfernung des Sekretes mit physiologischer Kochsalzlösung, so sah man, daß aus den punktartigen Veränderungen eine geschlossene Infiltratdecke geworden war, die die Hornhaut zur Hälfte bedeckte.

Am 4. Tag quoll dickes weißlich-gelbes Sekret temporal aus dem Lidspalt. Das Auge konnte zur Inspektion und jetzt beginnenden Behandlung mit der Salbe nur mühsam geöffnet werden. Die Hornhaut war oedematös verquollen, das geruchlose Sekret war über die gesamte Hornhaut verschmiert. Auf einen starken Lichtreiz reagierte das Auge nicht.

Am nächsten Tag hatte sich der Zustand verschlimmert. Die Haare der Lider waren überall mit dem porzellanweißen Sekret und büschelweise miteinander verklebt. Die Oberfläche der Hornhaut war bei Betrachtung von der Seite an den Befallstellen unregelmäßig konfiguriert; der Rand der befallenen Zone war nicht scharf gegen die Umgebung abgegrenzt. Zahlreiche kleine Satellitenherde waren zu registrieren. Die befallene Fläche wirkte größer als am Vortag.

Am 6. und 7. Tag nach der Infektion erreichte die Ausbreitung des Pilzes ihren Höhepunkt. Das Auge war wie an den Vortagen verklebt, das Sekret hatte an Quantität zugenommen. Am geöffneten Auge war fast keine gesunde Hornhaut mehr sichtbar. Der nach außen unregelmäßig konfigurierte Infektionsherd war noch immer mit breigig-klebrigem Belag überdeckt, der sich z.T. abwischen ließ. Nach dem 7. Tag hatte die Infiltration ihre größte Ausdehnung erreicht. Sie blieb in den nächsten Tagen in ihrer Ausdehnung nahezu konstant, die Sekretion schien langsam nachzulassen.

Ab dem 11. Tage setzte eine Demarkierung ein. Dieser Vorgang vollzog sich an den unscharf begrenzten Rändern, das Zentrum blieb als infizierter Herd bestehen. Die Sekretion wurde nun merklich geringer. Die Lider waren jedoch noch immer miteinander verklebt und geschlossen.

Die infizierte Fläche war ungefähr auf das Ausmaß des 3. Tages zurückgegangen. Vom Limbus her wuchsen einige kaum erkennbare Gefäße ein. Das Unterlid zeigte Faltenbildung.

Am 14. Tag reagierte das geöffnete Auge etwas auf einen grellen, plötzlichen Lichteinfall. Der Hase hielt das Auge noch nicht völlig offen. Man konnte jetzt mehrere kleine unregelmäßig begrenzte Inseln narbig verheilte Hornhaut erkennen. Von nun an machte die Heilung gute Fortschritte, die Infiltrationen nahmen ab.

Am 18. Tag war die Infektion völlig abgeklungen, man sah kein Sekret mehr. Eine milchige Hornhauttrübung mit unscharf begrenzten Rändern hatte das Infiltrat abgelöst. Der Rand der Narbe war von einem unterschiedlich breiten Pigmentsaum umgeben.

Bis zum 24. Tag ging die milchige Trübung allmählich zurück, es blieb ein Rest, der ca. $\frac{1}{3}$ der größten Ausdehnung einnahm.

Am 24. Tag wurden die täglichen Beobachtungen abgeschlossen. Das Infiltrat hatte sich seit dem 20. Tage fast nicht verändert. Das Auge reagierte wieder prompt auf grelle Lichtreflexe, weniger intensive Lichteinstrahlung rief keine Reaktion hervor. Eine ca. kleinfingernagelgroße Hornhauttrübung mitten im Auge blieb als Narbe zurück. Das Oberlid wies keine Besonderheiten auf, das Unterlid zeigte die schon erwähnte Faltenbildung, jedoch in geringerem Ausmaß als während der Infektionszeit.

Nach 6 bzw. 8 Wochen wurde das Auge nochmals inspiziert. Der Hase hielt es offen, es reagierte kaum auf das einstrahlende Licht einer Taschenlampe. Die Hornhauttrübung war nicht merklich geringer geworden, der Rand war verwaschen.

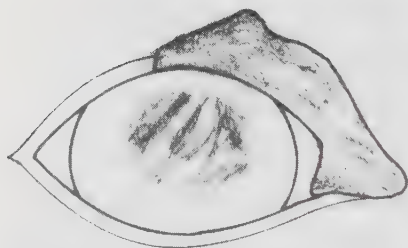


Abb. 8 a

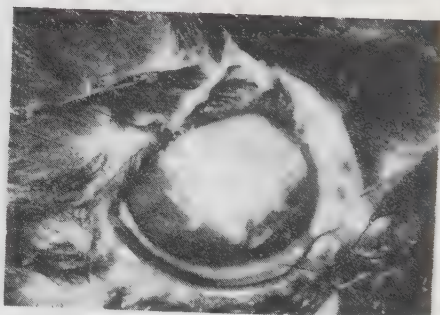


Abb. 8 b

Abb. 8 a und 8 b: Hase Nr. 3 rechtes Auge, behandelt, am 16.5.1970. Am Auge war die große zentrale Infiltration und die starke Schleimabsonderung auffallend.

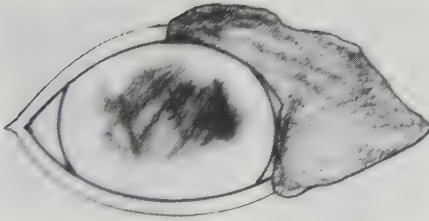


Abb. 9: Hase Nr. 3, rechtes Auge, behandelt, am 19.5.1970.
Am 7. Tag nach der Infizierung war der Infektions-
herd weiter gewachsen, das Sekret hatte zugenommen.

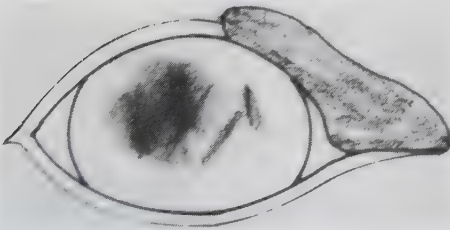


Abb. 10: Hase Nr. 3, rechtes Auge, behandelt, am 22.5.1970
Am 10. Tag war die Hornhautinfiltration kaum
kleiner geworden.

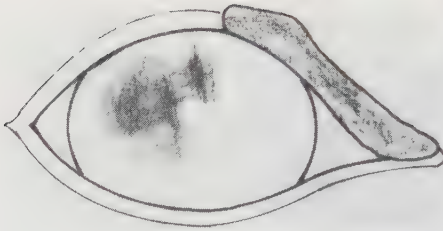


Abb. 11a

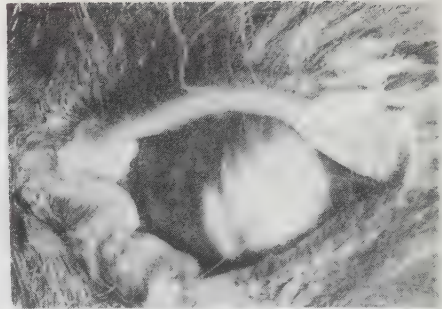


Abb. 11b

Abb. 11a u. 11b: Hase Nr. 3, rechtes Auge, behandelt, am 25.5.1970. Am 13. Tage war die Infiltration merklich zurückgegangen. Das Unterlid zeigte Faltenbildung.

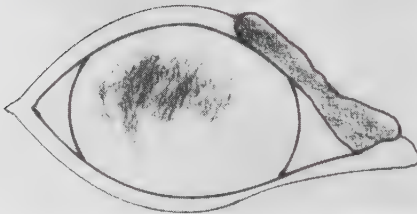


Abb. 12: Hase Nr. 3, rechtes Auge, behandelt, am 28.5.1970. Am 16. Tage hatte die Abheilung weitere Fortschritte gemacht. Der Defekt begann sich abzurunden.

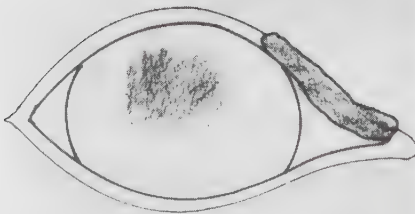


Abb. 13 a

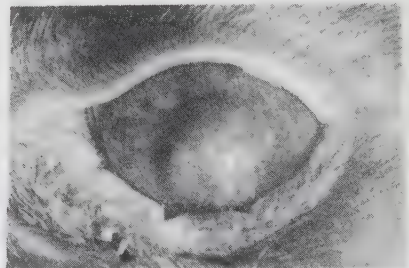


Abb. 13 b

Abb. 13a u. 13b: Hase Nr. 3, rechtes Auge, behandelt, am 30.5.1970. Am 18. Tage ist die Infiltration verschwunden, eine milchige Trübung ist an dieser Stelle der Hornhaut zu sehen.

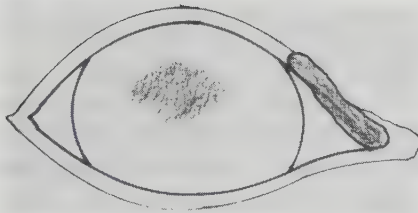


Abb. 14: Hase Nr. 3, rechtes Auge, salbenbehandelt,
am 2.6.1970.

Am 21. Tage war die Trübung weiter zurückge-
gangen.

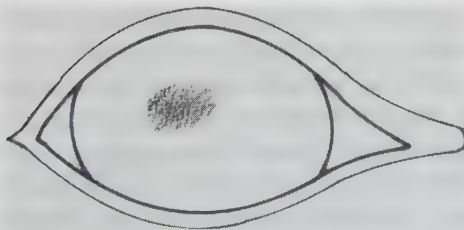


Abb. 15: Hase Nr. 3, rechtes Auge, salbenbehandelt,
am 5.6.1970.

Am 24. Tage war das Infiltrat nicht sichtbar
kleiner geworden. Es konnte kein Sekret mehr
beobachtet werden.

Linkes Auge:

Am Tag nach der Infizierung war das Auge fast ganz verschlossen. Etwas weißliches Sekret quoll aus dem nasalen Augenwinkel. Nach dem Öffnen des Auges wurde ein aus kleinen Flecken bestehendes Infiltrat sichtbar, das ca. $\frac{1}{4}$ der Hornhautoberfläche bedeckte.

Am 3. Tag hatte die Sekretion mächtig zugenommen. Die viskösen Massen verklebten die Lidränder. Aus den kleinen Flecken war ein großflächiges Infiltrat geworden.

Bei der äußeren Inspektion am 4. Tag fielen die stark verquollenen Lider auf. Die Pilze hatten sich unregelmäßig dicht über die Hornhaut ausgebreitet. Teilte man die Hornhautoberfläche in drei nebeneinanderliegende gleiche parallelogrammartige Teile ein, so waren der nasale und der temporale mehr befallen als der mittlere. Das geöffnete Auge reagierte auf den Blitz beim Photographieren nicht. An diesem Tag wurde mit der Behandlung mit der Salbengrundlage begonnen.

Bei der Inspektion am nächsten Tag waren die Lider äußerlich von der weißlichen Absonderung überdeckt. Mit physiologischer Kochsalzlösung wurde das visköse Sekret, das die beiden Lider zusammenhielt, entfernt und das Auge konnte geöffnet werden. Die Hornhautoberfläche war nun auch im Mittelteil wesentlich stärker befallen, das Infiltrat war über die gesamte Fläche fast gleichmäßig stark verteilt. Bei Betrachtung von der Seite fiel die Unregelmäßigkeit der Oberflächenkonfiguration auf.

Am 7. und 8. Tag nach der Infektion war die größte Ausbreitung erreicht. Unscharf begrenzte Ausläufer reichten zungenartig in die nicht befallenen äußeren Ränder der Hornhaut hinein.

Ab dem 9. Tag ging der starke Befall der Hornhaut etwas zurück. Die Sekretion blieb in ihrer Stärke noch weiter erhalten. Am 11. Tag schwand die Absonderung. Der Hase öffnete das Auge ungefähr zur Hälfte. Am völlig geöffneten Auge sah man die pannusartige Gefäßeinsprossung. Das Unterlid zeigte ein starkes Ektropion, das Oberlid war unregelmäßig konfiguriert. Das Oedem war verschwunden.

Am 14. Tag reagierte das selbständig offengehaltene Auge auf den grellen Lichteinfall des Blitzes beim Photographieren recht gut. Der Hase schloß das Auge fast völlig. Das Unterlid war nach wie vor stark ektropioniert. Die vom 7. und 8. Tag her bekannten Ausläufer des Infiltrats in das gesunde Gewebe hatten schärfere, sägeblattartige Formen angenommen. Die Gefäßeinsprossung vom Limbus her nahm zu und drang immer mehr auf das Zentrum des Defektes vor. Von jetzt ab wurde die vom Infiltrat überdeckte Fläche kleiner. Am 18. Tag war eine milchigtrübe glatte Hornhautoberfläche an der Stelle des Infektionsgeschehens zu sehen. Die Gefäßeinsprossung nahm stark zu.

Die zurückgebliebene Hornhauttrübung wurde von Tag zu Tag flächenmäßig kleiner. Es blieb ein Rest, der ungefähr $\frac{1}{3}$ des größten Ausmaßes einnahm. Am 24. Tag wurden die Behandlung mit der Salbengrundlage und die tägliche Beobachtung abgebrochen. Das Infiltrat war seit Tagen nicht mehr zurückgegangen. Die Hornhaut zeigte im Zentrum einen zugenförmigen trüben Fleck der in seiner Größe ungefähr dem des rechten Auges gleichkam. Die Gefäßeinsprossung war stark ausgebildet und blieb in dieser Stärke bestehen. Eine feinfleckige Pigmentation der Hornhaut fiel jetzt auf.

Nach 6 bzw. 8 Wochen war die Narbe kaum kleiner geworden. Die starke Gefäßeinsprossung bestand weiterhin. Die Pigmentation der nicht mehr befallenen Hornhaut war ebenfalls noch festzustellen.

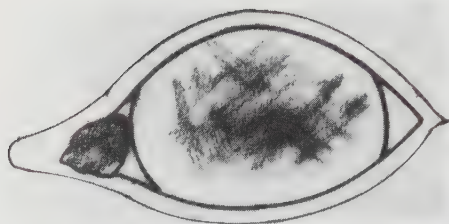


Abb. 16 a

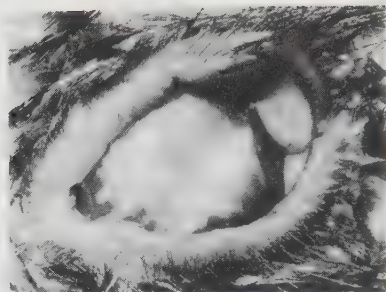


Abb. 16 b

Abb. 16 a u. b: Hase Nr. 3, linkes Auge, mit der Salbengrundlage behandelt, 16.5.1970. Am 4. Tage nach der Infizierung waren die Lider stark verquollen. Fast die gesamte Hornhaut war von dem Pilz befallen.

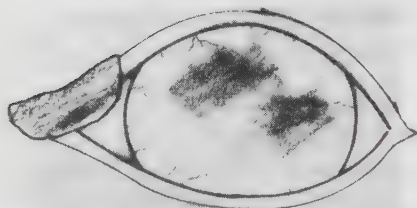


Abb. 17: Hase Nr. 3, linkes Auge, mit Salbengrundlage behandelt, 19.5.1970. Am 7. Tag hatte die Infiltration noch etwas zugenommen. Eine beginnende Gefäßeinsprossung war zu beobachten.

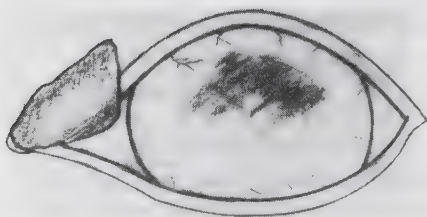


Abb. 18: Hase Nr. 3, linkes Auge, mit Salbengrundlage behandelt, 22.5.1970. Am 10. Tag zeigte das Unterlid ein Ektropion. Am geöffneten Auge sah man verstärkte Gefäßeinsprossung, das Infiltrat hatte abgenommen.

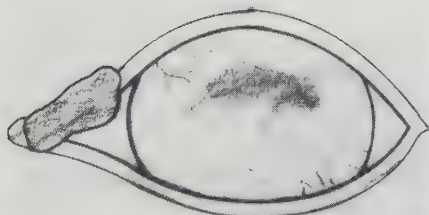


Abb. 19 a

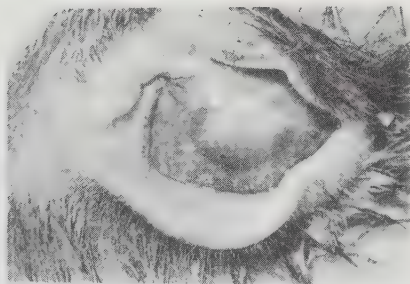


Abb. 19 b

Abb. 19 a u. b: Hase Nr. 3, linkes Auge, mit Salbengrundlage behandelt, 25.5.1970. Besonders auffallend war am 13. Tag das stark ektropionierte Unterlid. Das Infiltrat hatte einer milchig weißen Trübung Platz gemacht.

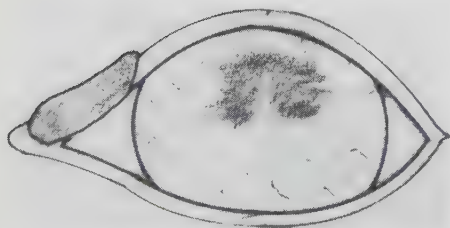


Abb. 20: Hase Nr. 3, li. Auge, mit Salbengrundlage behandelt, 28.5.1970. Deutliche Gefäßeinsprossungen waren am 16. Tag zu sehen. Die Trübung nahm langsam an Größe ab.

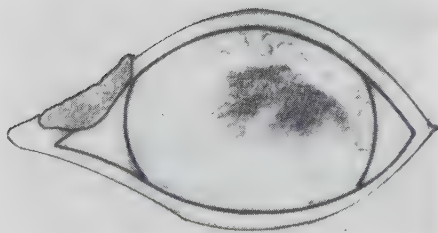


Abb. 21 a

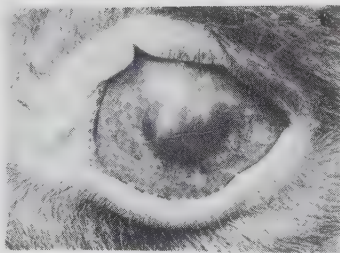


Abb. 21 b

Abb. 21 a u. b: Hase Nr. 3, linkes Auge, mit Salbengrundlage behandelt, 30.5.1970. Die Ektropionierung des Unterlides war am 18. Tag zurückgegangen. Es fiel eine Pigmentation des Auges auf.



Abb. 22: Hase Nr. 3, linkes Auge, mit Salbengrundlage be-
handelt, 2.6.1970.
Am 21. Tag hatte die Gefäßeinsprossung zugenommen.
Der zentrale Defekt war kleiner geworden.

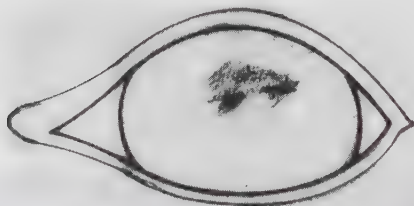


Abb. 23: Hase Nr. 3, linkes Auge, mit Salbengrundlage be-
handelt, 5.6.1970.
Der Defekt war in seiner Größe konstant geblie-
ben. Die Gefäßeinsprossung war weiterhin vor-
handen.

Verlauf bei Hase D der Candida-albicans-Serie

Am 13.5.1970 wurden beide Augen mit 10 %iger Cocainlösung zur lokalen Anaesthesie getropft. Sodann wurde jedes Auge senkrecht und waagrecht so tief skarifiziert, daß die Descement'sche Membran erreicht wurde. Auf die Hornhaut wurde sodann die Pilzkultur aufgebracht und etwas verrieben.

Rechtes Auge:

Am nächsten Tag war das Auge fest verklebt. Ein milchig-weißes zähes Sekret verklebte die Haare beider Lider. Nach Säuberung mit physiologischer Kochsalzlösung konnte festgestellt werden, daß nach kurzer Zeit am nasalen und temporalen Augenwinkel eine porzellanfarbige Flüssigkeit wie ein dünner Faden herauslief, die nach kurzer Zeit das Auge erneut verklebt hätte. Bei Öffnung des Auges konnte man folgende Veränderungen auf der Hornhaut sehen, die die eingebrachte Kultur verursacht hatte: Die Pilze waren über 1/4 der Hornhaut gewuchert. Die Hornhaut war unterschiedlich befallen, das Infiltrat ging deutlich von den eingeritzten Linien aus. Die Räume dazwischen waren nur punktiert von weißlichen Kolonien befallen. Am 3. Tag war das Auge wieder durch das weißliche Sekret verklebt. Nach äußerlicher Reinigung konnte man es relativ leicht öffnen. Die Infiltration der Hornhaut hatte zugenommen, die weißlichen Kolonien waren zusammengeflossen und bildeten nun eine fast zusammenhängende Decke. Eine scharfe Grenze gegenüber dem umgebenden Gewebe bestand nicht. Die Oberfläche der Hornhaut war nicht mehr glatt, sondern unregelmäßig.

Am 4. Tag hatte die Infiltration nochmals etwas zugenommen. Die Ausdehnung betraf fast 1/3 der Hornhautoberflä-

che. Die befallenen Stellen waren mit dem weißlichen Sekret belegt. Von jetzt ab wurde die Salbe 4-5mal täglich bei einer Nachtpause von 10 Stunden in den Bindehautsack des Auges eingebracht.

Am 5. Tag, also nach eintägiger Medikation, bot sich das gleiche Hornhautbild. Das Auge war nun aber stark gerötet, vom Rand her begannen zahlreiche Gefäße einzusprossen.

Am 6. und 7. Tag hatten die Ausdehnung des Infiltrates und die Absonderung des viskösen Sekrets den Höhepunkt erreicht. Bei geschlossenem Auge quoll die weißliche, eitrige Flüssigkeit dick aus dem nasalen Augenwinkel. Sie ließ sich wie ein Faden um einen Watteträger wickeln und riß bei langsamem Drehen nicht ab. Die Sekretmassen verklebten trotz Reinigung mit physiologischer Kochsalzlösung die Haare des Ober- und Unterlids, sodaß das Auge geschlossen blieb. Das Oberlid zeigte an zwei Stellen Faltenbildung.

Am 8. Tag war die Absonderung etwas geringer. Die Ausdehnung der Hornhautinfiltration blieb aber auch an den nächsten zwei Tagen konstant.

Von dem 11. Tage ab setzte die Rückbildung ein. Der Sekretfluß wurde zusehends geringer. Durch die Gefäßeinsprossung war das Auge weiterhin stark gerötet.

Am 12. Tag war die Oberfläche der Hornhaut wesentlich glatter, eine milchig-weiße Trübung trat an die Stelle des Infiltrates. Dieser Übergang vollzog sich sehr rasch, in ungefähr 36 Stunden. Die Ränder der befallenen Hornhautstelle wurden regelmäßig und grenzten sich jetzt ziemlich scharf gegen die nicht befallene Hornhaut ab. Die Gefäßeinsprossung nahm mächtig zu.

Am 14. Tag war die Faltenbildung am Oberlid durch Verflachung etwas zurückgegangen. Beim Photographieren reagierte das Hasenaugenauge auf die grelle Lichteinwirkung des Blitzes mit dem Schließen der Lider. Beim schwächeren Lichtstrahl der Taschenlampe ließ sich jedoch keine Reaktion erkennen.

Ab dem 15. Tag rundete sich die bisher unregelmäßige Narbe immer mehr ab. Gefäßsprossungen waren unter der kleiner werdenden Trübung erkennbar, sie reichten bis zum Zentrum. Die Sekretabsonderung hielt noch leicht an.

Am 18. Tag hatte die Trübung fast kreisrunde Gestalt angenommen und bedeckte circa $1/6$ der Hornhaut; im Augwinkel war noch visköses Sekret zu sehen.

Von jetzt ab wurde die Narbe kaum noch kleiner und am 21. Tage war nur noch eine kaum merkbare Sekretmenge seit dem Vortage ausgetreten. An den darauffolgenden Tagen wurde kein Ausfluß mehr beobachtet.

Da sich ab dem 21. Tag keine Besserung des Befundes mehr zeigte, wurde sowohl die Behandlung als auch die regelmäßige Beobachtung am 24. Tag abgebrochen.

Auch bei einer erneuten Untersuchung nach 6 bzw. 8 Wochen konnte keine Besserung mehr festgestellt werden.

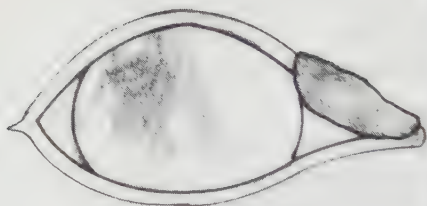


Abb. 24 a

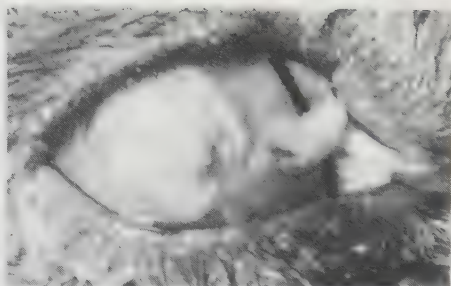


Abb. 24 b

Abb. 24 a u. b: Hase D, rechtes Auge, salbenbehandelt, 16.5.1970.
Am 4. Tag nach der Infizierung bedeckte die Ausdehnung des Infiltrates fast $\frac{1}{3}$ der Hornhautoberfläche. Die Infiltration war mit weißlichem Sekret belegt.

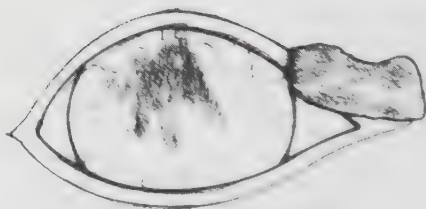


Abb. 25: Hase D, rechtes A., salbenbehandelt, 19.5.1970.
Am 7. Tage war eine starke Gefäßeinsprossung zu beobachten. Die befallene Fläche war etwas größer geworden.

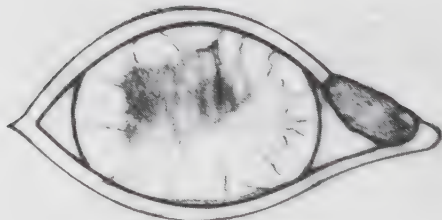


Abb. 26: Hase D, rechtes A., salbenbehandelt, 22.5.1970.
Am 10. Tag nahm die Infiltration langsam ab. Die Gefäßeinsprossung erreichte den Defekt.

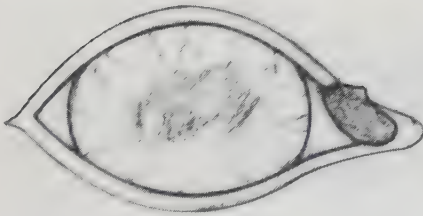


Abb. 27 a

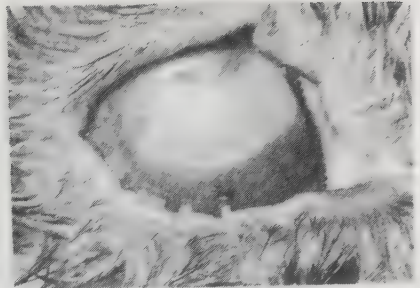


Abb. 27 b

Abb. 27 a u. b: Hase D, rechtes Auge, salbenbehandelt, 25.5.1970. Am 13. Tag war die Faltenbildung am Oberlid zurückgegangen. Das Infiltrat war unscharf aber regelmäßig gegen das gesunde Gewebe abgegrenzt.

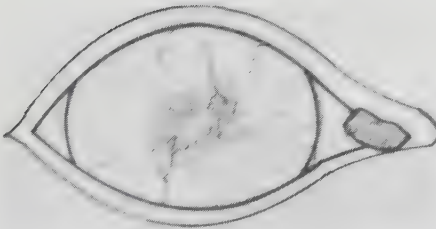


Abb. 28: Hase D, rechtes Auge, salbenbehandelt, 28.5.1970. Am 16. Tage hatte die Gefäßeinsprossung zugenommen. Das Infiltrat war kleiner geworden.

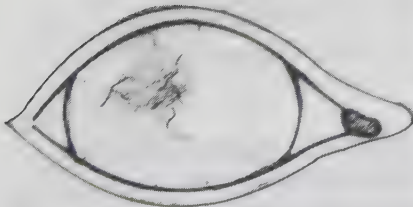


Abb. 29 a

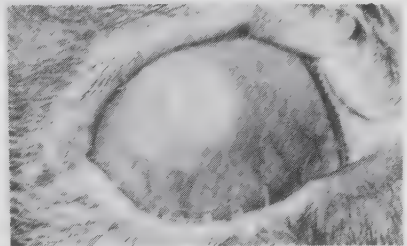


Abb. 29 b

Abb. 29 a u. b: Hase D, rechtes Auge, salbenbehandelt, 30.5.1970. Die Narbe hatte sich abgerundet. Die Gefäße reichten bis ins Zentrum der Narbe. Die Fältelung des Oberlides war zurückgegangen.

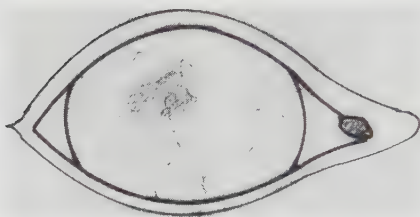


Abb. 30: Hase D, rechtes Auge, salbenbehandelt, 2.6.1970.
Am 21. Tag hatte das Infiltrat an Ausdehnung
abgenommen. Die Gefäßeinsprossung war unver-
mindert stark.

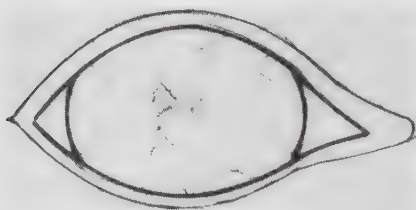


Abb. 31: Hase D, rechtes Auge, salbenbehandelt, 5.6.1970.
Am 24. Tage war die Narbe nicht mehr kleiner ge-
worden. Das Oberlid zeigte eine angedeutete
Faltenbildung.

Linkes Auge:

Am Tag nach der Überimpfung der Pilzkultur hielt der Hase das Auge geschlossen. Die Lider waren verquollen, durch die Absonderung waren die Haare um das Auge büschelweise verklebt. Nach Säuberung der Augenumgebung sah man bald eine dichte nasal gelegene Sekretstraße.

Nach dem Öffnen des Auges sah man balkenartige Infiltrationen der Hornhaut. Sie nahmen ungefähr $\frac{1}{3}$ der Hornhautoberfläche ein. Die Räume dazwischen waren punktiert befallen.

Am 3. Tage hatte das Sekret die Lider des Auges wieder verklebt. Nach Aufweichen und Entfernen der viskösen Masse öffnete der Hase das Auge wenige Millimeter selbst. Beim totalen Öffnen des Auges konnte man erkennen, daß sich das Infiltrat nach allen Seiten und nach der Mitte ausgeweitet hatte. Gegenüber dem Vortag gab es weniger Stellen mit geringerem Befall.

Am 4. Tag war das Oberlid weiterhin stark verquollen, der Sekretfluß hatte etwas zugenommen. Bei der Inspektion konnte man erkennen, daß an der Hornhaut gegenüber dem Vortag kaum eine Veränderung eingetreten war. Das Infiltrat nahm ca. $\frac{1}{3}$ der Hornhautoberfläche ein. Aber vom Limbus her wuchsen kleinste Gefäße ein. Auf grellen Lichteinfall reagierte das Auge nicht. Von diesem Tage ab wurde das Auge nur mit der Salbengrundlage behandelt.

Am darauffolgenden Tag legte sich eine weißliche Decke über das gesamte infizierte Gebiet, intakte Hornhautstellen darin waren nicht mehr erkennbar. Am Rande reichten einige Ausläufer unscharf begrenzt weiter in das gesunde Hornhautgewebe. Die pannusartige Gefäßeinsprossung vom Rande her nahm stark zu.

Am 6. Tag erreichte die Sekretabsonderung ihren Höhepunkt. Dicke, geruchlose Eitermassen quollen aus dem nasalen Augenwinkel. Das Abwischen und Säubern der Augengegend war fast zwecklos. Sie war nach wenigen Stunden wieder voll von Sekret. Öffnete man das Auge, so sah man die weiter fortgeschrittene zentrale Infiltration der Hornhaut.

Am nächsten und übernächsten Tag war die Situation ähnlich, die Eitermassen liefen aus dem geschlossenen Auge in dicken Fäden heraus.

Am 9. Tag war die starke Sekretion etwas zurückgegangen, und man konnte vermuten, daß auch die Ausdehnung der Infiltration kleiner geworden war.

Ab dem 10. Tag setzte dann langsam eine Demarkation ein. Zwar wurde der Sekretfluß nicht wesentlich geringer als an den Vortagen, es verschwand jedoch langsam das Oedem mit der leichten Fältelung des Oberlides. Die Gefäßeinsprossung nahm rapide zu und erreichte den infizierten Hornhautbezirk. Die Ausläufer am Rande, die in die unveränderte Hornhaut gereicht hatten, bildeten sich zurück, die Narbe verkleinerte sich insgesamt vom Rande her. Die schmierigen weißlichen Beläge wurden dünner.

In den nächsten Tagen wurde der Befund geringer. Am 14. Tag wurde noch etwas Sekret abgesondert, die Narbe sah aber sauber aus. Der Hase hielt das Auge nun wieder ganz offen. Auf grelle Lichteinwirkung hin machte er das Auge zu.

Am darauffolgenden Tag reagierte der Hase schon weit stärker auch auf die weniger starken Lichter. Am 16. Tag schloß er das Auge bei Beleuchtung mit einer Taschenlampe. Die zentrale Hornhautnarbe wurde zusehends kleiner.

Die Hornhaut war nunmehr milchig-trübe. Die Gefäßinjektion vom Rande her ging langsam zurück.

Am übernächsten Tag war der Rest der Faltenbildung am Oberlid verschwunden. Der vorher infizierte Bezirk sah wie ein von Schäfchenwolken bedeckter Himmel aus, war wesentlich kleiner geworden - er nahm ca. $1/7$ der Hornhaut ein - am Rande unscharf gegen die Umgebung begrenzt. Nur noch relativ wenige Gefäße, die bis zum Zentrum des Defektes vordrangen, waren sichtbar. Winzige Sekrettröpfchen waren immer noch am inneren Augenwinkel festzustellen.

In den nächsten Tagen nahm die Narbe noch etwas an Größe ab, die Hornhaut wurde durchsichtiger, die Gefäßeinsprossung blieb konstant. Am 23. Tag waren die letzten Sekretreste verschwunden.

Am 24. Tag nahm der abgeheilte Bezirk ungefähr $1/8$ der Hornhaut ein. Da sich der Befund ca. 3 Tage konstant hielt, die Sekretion zum Stillstand gekommen war, waren keine weiteren Ergebnisse mehr zu erwarten. Der Versuch wurde damit beendet.

Nach 6 bzw. 8 Wochen wurde das Auge nochmals kontrolliert. Eine weitere Abheilung konnte nicht festgestellt werden.

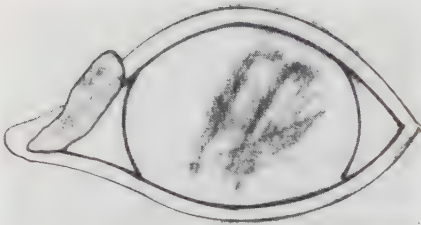


Abb. 32 a

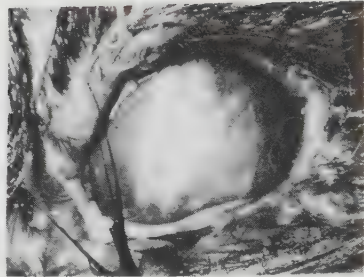


Abb. 32 b

Abb. 32 a u. b: Hase D, linkes Auge, mit Salbengrundlage behandelt, 16.5.1970. Am 4. Tag nach der Infizierung war das Oberlid stark verquollen. Der infiltrierte Bezirk war schmierig belegt, es nahm streifenförmig die Mitte der Hornhaut ein.

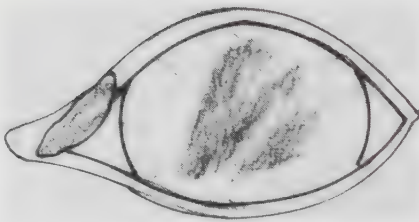


Abb. 33: Hase D, linkes Auge, mit Salbengrundlage behandelt, 19.5.1970. Am 7. Tag war die Infiltration weiter fortgeschritten, die Gefäßinsprossung hatte eingesetzt.

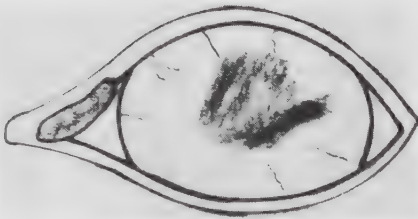


Abb. 34: Hase D, linkes Auge, mit Salbengrundlage behandelt, 22.5.1970. Am 10. Tag wurde das Ödem des Oberlides geringer. Das Infiltrat verkleinerte sich vom Rande her allmählich.

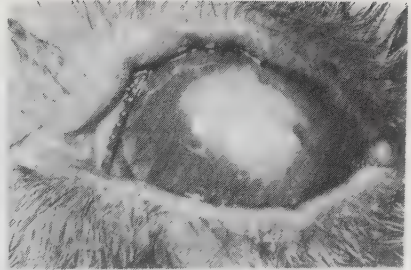
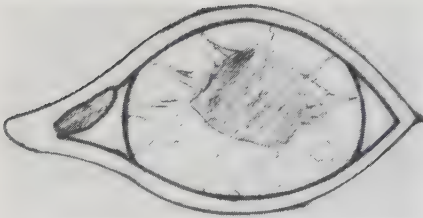


Abb. 35 a

Abb. 35 b

Abb. 35 a u. b: Hase D, linkes Auge, mit Salbengrundlage behandelt, 25.5.1970. Am 13. Tag hatte die Gefäß-einsprossung weiter zugenommen. Die Infiltration war schon fast gereinigt, sie wurde zusehends kleiner.

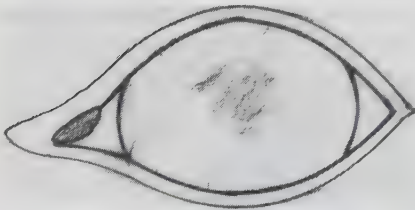


Abb. 36: Hase D, linkes Auge, mit Salbengrundlage behandelt, 28.5.1970. Am 18. Tag hatte sich der Defekt vom Rande her stark verkleinert. Die Gefäße waren weniger sichtbar.

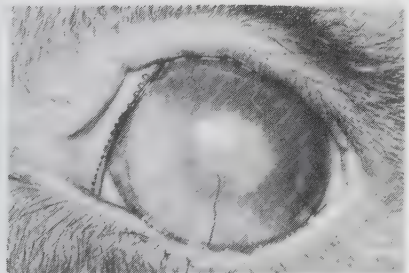


Abb. 37 a

Abb. 37 b

Abb. 37 a u. b: Hase D, linkes Auge, mit Salbengrundlage behandelt, 30.5.1970. Am 18. Tag war das Ödem des Oberlides verschwunden. Die milchige zentrale Trübung war kleiner geworden.

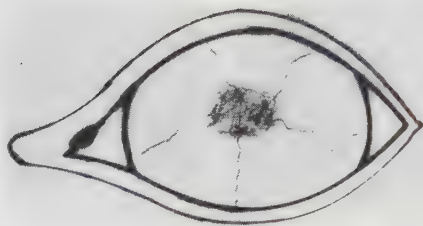


Abb. 38: Hase D, linkes Auge, mit Salbengrundlage behandelt, 20.6.1970. Am 21. Tag hatte sich die Trübung weiter verkleinert und aufgelockert. Die Gefäße schienen weniger blutgefüllt.

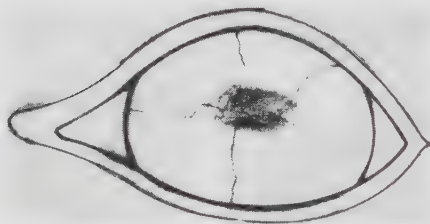


Abb. 39: Hase D, linkes Auge, mit Salbengrundlage behandelt, 5.6.1970. Am 24. Tag war die Narbe nicht merklich kleiner geworden. Die Trübung nahm circa $\frac{1}{8}$ der Hornhaut in Anspruch.

F In vitro-Versuche

Nachdem die Versuche an den Hasen kein positives Ergebnis gebracht hatten, entschlossen wir uns, noch in vitro-Versuche anzuschließen. Einige Pilzstämme wurden von den alten, nun überwucherten Platten genommen und ausgestrichen. Zum Diffusionstest wurden auf die beimpften Platten kleine Papierblättchen aufgedrückt, die an ihrer Unterseite mit dem Medikament bestrichen waren.

Nach einigen Tagen im Brutschrank zeigte sich auf den Testplatten weder bei dem *Candida albicans*-Stamm noch bei dem *Aspergillus-niger*-Stamm ein Hemmhof. Auf der Testplatte mit der *Candida albicans*-Kolonie ist deutlich zu erkennen, daß einzelne Kolonien sogar unter dem Plättchen weiterwachsen.

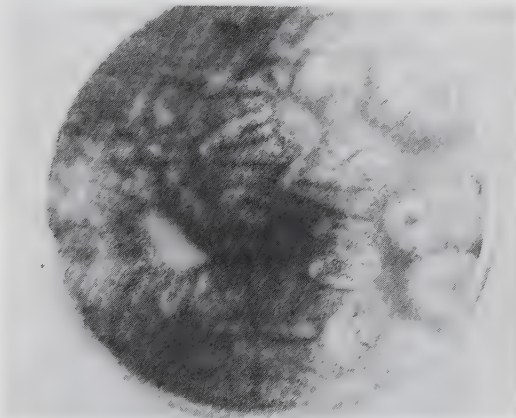


Abb. 40: Kultur des *Aspergillus niger* zur Resistenzbestimmung. Der Pilz wächst dicht an die Testplättchen mit Pimarazin; eine Hemmzone ist nicht erkennbar.



Abb. 41: Kultur des *Candida albicans*: Der Pilz wächst deutlich unter den Teststreifen mit Pimarazin; ein Hemmhof ist nicht sichtbar.

Bei einem weiteren Stamm, der in dieser Versuchsreihe jedoch nicht verwendet wurde, konnte eine mäßige Hemmzone beobachtet werden.



Abb. 42: Kultur eines *Candida albicans*-Stammes aus einer anderen Versuchsreihe; an einigen Stellen mäßige Hemmzone erkennbar.

Zum Vergleich setzten wir einen in vitro-Test mit dem gleichen *Candida albicans*-Stamm mit Nystatin (Moronal) an. Jetzt fanden sich nach der Bebrütung um das aufgetragene Mittel größere Hemmzonen, die gleichmäßig um das aufgetragene Mittel bei allen Testblättchen zu beobachten waren.

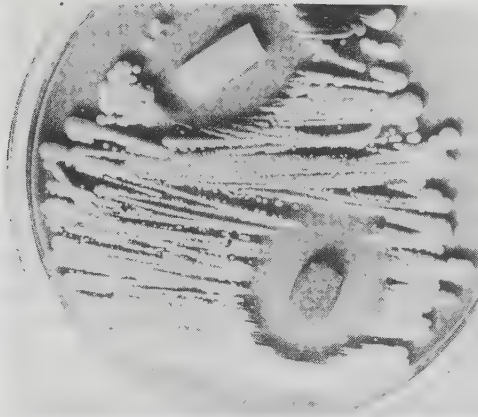


Abb. 43: Kultur von *Candida albicans*: Zur Resistenzbestimmung wurde Nystatin verwendet. Eine größere Hemmzone ist deutlich sichtbar.

G Diskussion

In der Literatur stehen sich zwei Meinungen über die Wirksamkeit des Mykostatikums Pimaracin gegenüber: RAAB beschreibt Erfolge des Mykostatikums Pimaracin in vitro- und in vivo-Versuchen gegen Trichophyten, Dermatophyten und Schimmelpilze. STRAUB dagegen findet weder einen Erfolg bei in vivo-Versuchen, noch bei Versuchen auf Sabourand-Maltose-Agar. Die fungizide Wirkung tritt nach seinen Erfahrungen erst dann auf, wenn Pimaracin in Wasser gelöst wird, dem Agar zugesetzt und mit diesem sterilisiert wird. Wenn also der Agar ganz mit dem Mittel durchsetzt ist. RAAB beschreibt bei seinen in vitro-Versuchen, daß eine Konzentration von 1-20 µg Pimaracin:ml eine Wachstums hemmung der meisten Dermatophyten, Hefen und Schimmelpilze bewirke. Zu den gleichen Ergebnissen kommen FEGELER, BIESS und NOLTING in ihrem Beitrag 'Pimaracin, ein neues auf Pilze wirkendes Breitspektrum-antibioticum'. RAAB schreibt auch, daß 1 %ige Pimaracin-Präparation mit Erfolg bei der Behandlung pilzbedingter chronischer Entzündungen am Auge angewandt wurde. Der gleichen Ansicht ist ROOY.

STRAUB dagegen konnte keine Wirkung von Pimaracin auf den Krankheitsverlauf bei einer Aspergillose finden. GLOCK schreibt, daß Pimaracin wegen seiner schlechten Wasserlöslichkeit im Auginneren nicht wirksam sei.

Auch in den beschriebenen Versuchen wurde weder in den in vivo- noch in vitro-Versuchen eine antimykotische Wirkung des Mittels Pimaracin-Chloramphenicol festgestellt. Zwischen dem salbenbehandelten und dem mit Salbengrundlage behandelten Auge war kein signifikanter Unterschied in der Heilungstendenz erkennbar. Beide Augen heilten in gleichen Zeiträumen unter starker Narbenbildung und Gefäß-einsprossung ab.

Auf dem Sabourand-Agar wuchs in der Versuchsreihe der verwendete Pilz *Candida albicans* sogar unter dem aufgetragenen Mittel weiter.

Die Testung eines anderen *Candida albicans*-Stammes ergab in 2 von 3 Fällen einen mäßigen Hemmhof.

Bei den *Aspergillus niger*-Kultur waren keinerlei Hemmzonen zu beobachten, der Pilz wuchs dicht bis an die Teststreifen heran.

Die in den Versuchsreihen verwendeten Pilzstämme waren, wie auch die in vitro-Teste zeigten, gegen Pimaracin resistente Stämme. Die mykostatistische Komponente des Arzneimittels konnte also nicht in den Stoffwechsel und damit das Wachstum der Pilze eingreifen und dieses zum Stillstand bringen.

Der *Candida albicans*-Stamm aus einer anderen Versuchsreihe zeigte eine weniger ausgeprägte Resistenz gegen Pimaracin in 2 von 3 Fällen, eine zweifelsfreie Wirksamkeit konnte jedoch auch in diesem Fall nicht beschrieben werden.

H Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollte die Wirkung eines bekannten Mykostatikums kombiniert mit einem Antibiotikum gezeigt werden. Die beiden Pilzstämme, *Aspergillus niger* und *Candida albicans*, die in dieser Versuchsreihe verwendet wurden, zeigten bei der Resistenzbestimmung auf der Agar-Platte im in vitro-Test keine Wachstumsminde- rung durch das einwirkende Mittel. Die Experimente am Kaninchenauge zeigten bei dem verwendeten *Candida albicans*- und *Aspergillus niger*-Stamm, daß das Mittel Pimaracin in diesen beiden Fällen keine als signifikant erkennbare Wirkung hatte.

LITERATURVERZEICHNIS

- BANGERT, I. u.Mitarb. : Ergebnisse der Behandlung von Dermatomykosen mit Exomycol (Z 1141). Mykosen 14, 5, 247 (1971)
- BIRGE, H.L. : Reclassification of mycotic disease in clinical ophthalmology. Amer.J. Ophthal. 53, 631 (1962)
- BONATTI, W.D. Endogenous fungal endophthalmitis.
JAEGER, E.A. and Clinical course in an successfully
FRAYER, W.C. : treated case. Arch.Ophthal.(Chicago) 70, 772 (1963)
- BRANDT, H.P. und Zur Klinik und pathologischen Ana-
BADER, G. : tomie der Augensporotrichose. Ber. dtsch.ophtal.Ges. 64, 491 (1962)
- BRET, A.J. et Le traitement des vaginités myco-
S. SIMONS : siques par un nouvel antibiotique: la pimaricine. Rév.franç. Gynéc.58, 635 (1963)
- BROWN, W.C., Pulmonary coccidioidomycosis asso-
HUDSON, K.E. and ciated with Jensen's disease.
NISBET, A.A. : Amer.J.Ophthal. 43, 965 (1957)
- BUEN, S. de, Patologia ocular en la criptococcosis.
ZIMMERMAN, L.E. and Rev.Inst.Salubr.Enfermed.Trop.
FOERSTER, H.C. : 14, 163 (1954). - Inflammaciones oculares granulomatosas consecutivas a infecciones endogenas. Rev. An. Soc.Mex.Oft. 29, 39 (1956)
- VAN BUREN, J.M. : Septic retinitis due to Candida albicans. Arch.Path.(Chicago) 65, 137 (1968)
- CASSADY, J.V. : Uveal Blastomycosis. Arch.Ophthal. 35, 84 (1946)
- CELLO, R.M. : Ocular manifestations of coccidioidomycosis in a dog.Arch.Ophthal. 64, 897 (1960)
- CERNEA, P., Endophthalmie purulente avec abcès
GAVRILITA, L.,STAVRI,N. du vitré: panophthalmie de nature
et ILLIES, M. : mycotique. Soc.Opht.Jassq.1962; ref.Arch.Ophthal. 23, 413 (1963)
- CUENDET, J.F. et Traitement local en ophtalmologie
NOURI : par un nouvel antibiotique fungicide, la pimaricine. Ophthalmologica 145, 297 (1963)

- DE ROOY, A.J.P.M. : Pimaricin, a new fungistatic. *Ophthalmologica* 141, 489 (1961)
- EGAZ-MONIZ : Aspergillose centrale. *Presse méd.* Nr. 15 (1931)
- FEGELER, F., B.BIESS and S. NOLTING : Pimaricin, ein neues, auf Pilze wirksames Breitspektrum-Antibiotikum. *Dtsch.med.Wschr.* 91, 250 (1966)
- FEGELER, F. und H. TILKORN : Zur kombinierten Anwendung von fungistatischen und bakteriostatischen Antibiotika. *Symp.dermat.internationale, Bratislava, 1966*
- FINE, B.S., Mc TIGUE, J.W., a. ZIMMERMANN L.E. : Ocular complications of steroid therapy. *M.Ann.Distr.columb.* 34, 51 (1965)
- FINOFF, W.C. : Changes found in eyes of rabbits following injection of living tubercle bacilli into the common Carotid artery. *Amer.J.Ophthal.* 7, 81 (1924)
- FÜLLER, H. : Therapeutische Erfahrungen bei Hautkrankheiten mit Pimafucort. *Med. Welt* 1966, 507
- GOTZ, H. und H. RIETH : Die Grieseofulvin-Behandlung der Dermatomykosen, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1962
- GOH, K. : Beiträge zur Kenntnis der Augenveränderungen bei septischen Allgemeinerkrankungen. *Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal.* 43, 147 (1897)
- GRECORCZYK, K. : Zur Chemo- und antibiotischen Therapie bei pyogenen Hautkrankh. *Dermatol.Wschr.* 144, 30, 853-855 (1961)
- GRUPPER, Ch. : Un nouvel antifongique: la pimarine. *Etude clinique. Bull.Soc.franc. Derm.Syph.* 72, 253 (1965)
- HAGGERTY, T.E. and ZIMMERMAN, L.E. : Mycotic keratitis. *Southmed.J.* (Bgham, Ala.) 51, 153 (1958)
- HARLEY, R.D. and WEDDING, E.S. : Syndrome of uveitis, meningo-encephalitis, alopecia, poliosis and dysacusia: Report of case due to actinomyces. *Amer.J.Ophthal.* 29 524 (1946)

- HERRLING, S. et al. : Experimentelle Untersuchungen über eine neue gegen Pilze wirksame Verbindung, *Arzneim.-Forsch.* 9, 489 (1959)
- HOFFMANN, D.H. : Pilzinfektionen des Auges. Systematik, Klinik, Erkennungen und Behandlung. *Fortschr. Augenheilk.* Bd. 16 (Karger, Basel/New York 1965). - Die Bedeutung pathogener Hefepilze für die Augenheilkunde. In: *Hefepilze als Krankheitserreger bei Mensch und Tier* (Springer (1963)
- HOFFMANN H.D. : Pilzinfektionen des Auges, *Fortschritte der Augenheilkunde* S. 64 (1965)
- HOFFMANN, D.H. und SCHMITZ, R. : Untersuchungen zum Einfluß des Cortisons auf die experimentelle Candidamykose der Kaninchenhornhaut. *Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal.* 166, 260 (1963)
- HOFFMANN, D.H. und WAUBKE, Th. : Experimentelle Untersuchungen zur metastatischen Ophthalmie mit der *Candida albicans*. *Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal.* 164, 174 (1961)
- KEMPE, W., H.G. BLUME, W. POLA : *Antibiotic. et Chemotherap.* (Basel) Vol. 13 (1964) S. 1
- KIMMIG, J. und RIETH, H. : Antimykotica in Experiment und Klinik. *Arzneimittelforschg.* 3, 267 (1953)
- LAMPEN, J.O. and P. ARNOW : Significance of nystatin uptake for its antifungal action. *Proc. Soc. exp. Biol. Med. (N.Y.)* 101, 792 (1962)
- LEDIG, R. : Die Behandlung von Mykosen mit einem neuartigen Kombinationspräparat, *Zschr. Haut- und Geschl. Krkh.* 25, 190 (1958)
- MANTEN, A. and HOOGERHEIDE, J.C. : The influence of a new antifungal antibiotic, Pimaricin, on the yeast flora of the gastrointestinal tract of rats and mice during tetracycline administration. *Antib. Chemother.* 8 381 (1958)
- MASSHOFF, W. und ADAM, W. : Histomorphologie der experimentellen *Candida*-Infektion. *Arch. klin. exp. Derm.* 204, 416 (1957)

- McMANUS, J.F.A. : Histological and histochemical uses of periodic acid. *Stain. Technol.* 23, 99 (1948)
- NOBBE, W. : Entwicklung von Fadenpilzen im Glaskörper durch Stichverletzung nebst Untersuchungen über die Aspergillusmykose des Glaskörpers. *Albrecht v. Graefes Arch. Ophthalm.* 45, III 700 (1898)
- NORMAN, A. und FRISK, A. : Ein neues Antimykotikum zur Verwendung in der Dermatologie, *Svenska Läkartidning* 58, 2922 (1961)
- PATRICK, J.B., WILLIAMS, R.P., and WEBB, J.S. : Pimaricin II. The structure of pimaricin. *J. Amer. Chem. Soc.* 80, 6689 (1958)
- PILLAT, A. : Mykosen des Auges. *Collegium mycologicum*, Wien, 1964. *Derm. Wschr.* 150, 638 (1964)
- PSCHYREMBEL : Praktische Gynäkologie S. 37, Walter de Gruyter & Co, Berlin (1967)
- PFISTER, D. : Klinische Prüfung von H 115 und H 115 + HC
- RAAB, W. : Die Wirksamkeit fungistatischer Antibiotika in Gegenwart von Neomycin und Kortikosteroiden. *Arch. klin. exp. Dermat.* 228, 72 (1967)
- RAAB, W. : Pimaricin - ein Antibiotikum gegen Pilze und Trichomonaden. *Arzneimittelforschung* 17, 538
- RAAB, W. : Klinische und experimentelle Erfahrungen mit Pimaricin. *Symposium dermatologicum internationale*, Bratislava, 1966
- RAAB, W. : Das fungistatische Antibiotikum Pimaricin in der Dermatologie *Zeitschrift für Haut und Geschlechtskrankheiten*, Heft 14, 585 (1967)
- RIMBAUD, P., RIOUS, J.A. et BOULAD, L. : Une nouvelle localisation des candidoses: la candidose intra-oculaire (étude clinique et expérimentale). *Ann. Derm. Syph.* 90, 135 (1963)
- ROHDE, B. und WEBER-BIEHL M. : Hefemykosen und ihre Therapie, *Der Internist* S. 449 (1968)

- SAUBERMANN G. und
SCHOLLER, H.J. : Aspergillose d. Hornhaut, Biblioth.
: Ophthalmologica, Suppl. 54, 1959
- SEELIGER, H.P.R. : Pilzhemmende Wirkung eines neuen
Benzimidazol-Derivates. Mykosen 1,
5, 162-171 (1958)
- SHOCKMAN, G.D. and
LAMPEN, J.O. : Inhibition by antibiotics of the
: growth of bacterial and yeast
Protoplasts J. Bacteriol. 84, 508
(1962)
- STERNBERG, G. : Experimentelle Untersuchungen über
: pathogene Hefen. Beitr. Path. Anar.
32, 1 (1902)
- STRUYK, A.P.,
I. HOETTE, G. DROST,
J.M. WAISVISZ, T. van EEK
and J.C. HOOGERHEIDE : Pimaricin, a new antifungal anti-
biotic. Antibiotic Annual 1957-
1958, 878
- VANBRENESEKEM, R. : Aspergillus und Aspergillosen
Guide Pratique de Mycologie
- WEGEMANN, T. : Der Einfluß immunsuppressiver
Maßnahmen auf die antimykotische
Chemotherapie in Experiment und
Klinik. Mykosen 13(u) 171 (1970)
- WILKINS, J.R. : In vitro studies on increased
antibacterial activity of neomycin
in the presence of certain ste-
roids, Antibiotics a. Chemother.
9, 8, 464-469 (1959)
- WOLTER, J.R. : Endogenous fungus endophthalmitis,
caused by Candida albicans. Arch.
Ophthalm 68, 337 (1962)
- WOODS, P.C. : Endogenous inflammations of the
weal tract (Balhimere, Williams
and Wilkins 1961)
- WOODS, P.C. and
WALKEN M.E. : The probable role of benign
: histoplasmosis in the etiology
of granulomatous uveitis. Amer.
J. Ophthal. 49, 205 (1960)

Herrn Prof. Dr. E. Schreck danke ich für die Möglichkeit eines wissenschaftlichen Arbeitsplatzes an der Universitäts-Augenklinik Erlangen, Herrn Priv. Doz. Dr. E. Genée, Oberarzt der Universitäts-Augenklinik, für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Arbeit, sowie Fräulein H. Fuchs für das Photographieren und die guten Abzüge.

Lebenslauf

Am 8. Juli 1946 wurde ich, Brigitte, Gertraud, Margarete, Mathilde Rohde, geb. Schaudig, als Tochter des Kandidaten der Medizin Gottfried Schaudig und seiner Ehefrau Gerlinde, geb. Herold, in Erlangen geboren.

1952 - 1956 besuchte ich die Volksschule in Erlangen, sodann das Humanistische Gymnasium in Weiden. Am 19. Juli 1966 legte ich dort die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1967 immatrikulierte ich mich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg für das Fach Medizin. Nach dem Sommersemester 1969 machte ich die ärztliche Vorprüfung. Die ärztliche Prüfung legte ich nach dem Sommersemester 1972 mit Erfolg ab.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990